

Különböző cardiovascularis kockázatú idős, hypertoniás betegek kezelési elveinek összehasonlítása a magyar és nemzetközi irányelvek alapján (2001–2015)

Bödör Anikó dr. pharm.¹ ■ Kiss István dr.^{1, 2, 3, 4}

¹Aesculap Akadémia, Doktorjelöltek Iskolája, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

³Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai Részleg, Budapest

⁴B. Braun Avitum Dialízishálózat, 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

Az időskori hypertonia kezelésére vonatkozó szakmai javaslatokban jelentős változások következtek be az elmúlt másfél évtizedben. A szerzők célja, hogy nemzetközi összehasonlításban bemutassák a különböző cardiovascularis-kockázat-besorolású időskori hypertonia kezelésének jelenleg érvényes magyar irányelveit, nyomon követve az ajánlásokban bekövetkezett változásokat és ismertetve a változásokat előidéző bizonyítékokat. Elemzésükhöz a 2001 és 2015 között megjelent magyar, európai és amerikai hypertoniakezelési irányelveket és szakmai állásfoglalásokat használták fel. Sokáig a felnőttkori hypertoniában alkalmazandó kezelési küszöb és céltértékek vonatkoztak idősekre is, cardiovascularis kockázatot növelő társbetegségekben pedig fokozatosan szigorodtak az elvárások; míg nem az új klinikai vizsgálatok eredményei és a korábbiak újraértékelése a célvérnyomás-követelmények enyhítéséhez, valamint korosztály-specifikus ajánlásokhoz vezettek. Az összehasonlított régiók jelenleg érvényes irányelveinek javaslatai különböznek időskori diabetesben, vesebetegségben és albuminuriában a vonatkozó céltértéket, a béta-blokkolók alkalmazását és az időskor alsó határát illetően. Egyetértenek azonban abban, hogy a 140–150/<90 Hgmm vérnyomásnál alacsonyabb céltérték hasznosságára nincs elég bizonyíték, és további vizsgálatok szükségesek az időskorban, aggkorkorban és különböző kockázati csoportokban az optimális célvérnyomás tisztázására. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(7), 247–259.

Kulcsszavak: hypertonia, szakmai irányelv, kezelés, időskor, aggkor

Comparison of treatment principles of elderly hypertensive patients with different cardiovascular risks based on Hungarian and international guidelines (2001–2015)

The aim of this review is to present recommendations of the currently valid Hungarian practice guidelines regarding antihypertensive therapy of the elderly and very elderly with different cardiovascular risk profiles, compare and contrast these with international guidelines, describe changes brought about by the past 15 years, and review the evidence behind. Hypertension treatment guidelines and relevant statements of the Hungarian and European Societies of Hypertension, of the Joint National Committee and American Heart Association were processed. The use of age-independent treatment threshold, goal blood pressure values, and the tendency towards more intensive control in co-morbidities conferring high cardiovascular risk were overcome by the upsurge of new evidence and the re-evaluation of previous clinical trial data. These lead to the introduction of age-specific and generally less stringent blood pressure targets in all regions compared. However, the guidelines currently in force still differ in terms of the attainable values in concomitant diabetes, chronic kidney disease or albuminuria, use of beta-blockers and the defini-

tion of elderly. Nevertheless, there is unanimous agreement that benefit from lowering of blood pressure under systolic 140 mmHg is not supported by evidence and further investigation is warranted to determine optimal treatment targets in the elderly, in the aged over 80 and specific elderly risk groups.

Keywords: hypertension, guidelines, treatment, elderly, aged 80 and over

Bödör, A., Kiss, I. [Comparison of treatment principles of elderly hypertensive patients with different cardiovascular risks based on Hungarian and international guidelines (2001–2015)]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(7), 247–259.

(Beérkezett: 2015. november 22.; elfogadva: 2015. december 21.)

Rövidítések

A1 = alfa-1-adrenergereceptor-gátló; AASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension klinikai vizsgálat; ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes klinikai vizsgálat; ACCF/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes klinikai vizsgálat; ACR = albumin-kreatinin arány; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation klinikai vizsgálat; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial klinikai vizsgálat; ARB = angiotenzinreceptor-gátló; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial klinikai vizsgálat; ATP III = Adult Treatment Panel III szakmai irányelv; BB = béta-blokkoló; BKH = balkamra-hypertrophia; CCB = kalciumantagonista; CKD = krónikus vesebetegség; CV = cardiovascularis; DHP-CCB = dihidropiridin-kalciumantagonista; ED = erectilis diszfunkció; ESRD = végstádiumú vesebetegség; FEVER = Felodipine Event Reduction klinikai vizsgálat; GFR = glomerularis filtrációs arány; HYVET = Hypertension in the Very Elderly Trial klinikai vizsgálat; IDF-MS = International Diabetes Federation – Metabolic syndrome; IMT = intima-media vastagság; ISA = intrinszik szimpatomimetikus aktivitás; ISH = izolált szisztolés hipertónia; ISZB = ischaemiás szívbetegség; JATOS = Just Another Tool for Online Studies; JNC 7 = Joint National Committee 7 szakmai irányelv; JNC 8 = Joint National Committee 8 szakmai irányelv; LIFE = Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension klinikai vizsgálat; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease klinikai vizsgálat; MRC-E = British Medical Research Council (MRC) Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults klinikai vizsgálat; MS = metabolikus szindróma; ONTARGET = Ramipril Global Endpoint Trial klinikai vizsgálat; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RCT = randomizált kontrollált vizsgálat; SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly klinikai vizsgálat; STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 klinikai vizsgálat; TZD = tiazidszármazék diuretikum; VA NEPHRON-D = Veterans Affairs (VA): Combination Angiotensin Receptor Blocker; and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy klinikai vizsgálat; VALISH = Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension klinikai vizsgálat

Az elmúlt másfél évtizedben sokat változott a szakmai vélemény az időskori vérnyomáscsökkentés hasznosságáról és annak megvalósításáról. Sokáig elvi megfontolás-

ból ellenjavallták vagy bizonyítékok hiányában nem foglaltak állást a kérdésben, elfogadva azt a tézist, miszerint az időskori vérnyomás-emelkedés a fiziológiás adaptáció része. A korábbi elképzelésekhez képest változást idéztek elő a 2000-es évek elejére azok a kutatási eredmények, amelyek a magas vérnyomás időskorra is kiterjedő cardiovascularis és teljes mortalitásban való prognosztikai jelentőségére utaltak [1]. A 60 év felettieket is bevonó klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján igazolni tudták a vérnyomáscsökkentés időskorban is érvényesülő cardiovascularis preventív hatását [2]. Az idősekre fókuszáló prospektív intervenciós vizsgálatok be is bizonyították a vérnyomáscsökkentés előnyösségét először az idős, majd a nagyon idős, 80 évet elért korosztályban is. Az elmúlt 15 év klinikai vizsgálati eredményeit sorra integrálták a megjelenő irányelvek és szakmai állásfoglalások, amelyek ezáltal folyamatosan új részekkel bővültek. Ezek követése nem kis kihívást jelentett az idős hypertoniás betegek kezelésével foglalkozó szakembereknek.

Jelen értékelés és összefoglalás célja egyrészt nemzetközi összefüggésben bemutatni az időskori hypertonia kezelésének ma érvényes magyar irányelveit. Másrészt nyomon követni a magyar, európai és amerikai terápiás útmutatók javaslatainak elmúlt másfél évtizedben bekövetkezett változásait, röviden ismertetve a változások mögött álló bizonyítékokat. Az értékelés során különönböztetett figyelmet fordítottunk azon hypertoniás, idős betegekre, akiknek ischaemiás szívbetegségük, diabetes mellitusuk és krónikus vesebetegségük is volt.

Az áttekintéshez felhasználtuk a 2001 és 2015 között kiadott hat magyar [3, 7–11] három európai [4, 12, 13] hypertoniakezelési irányelvet, a 2011-ben kiadott, időskorúak kezelésére vonatkozó konszenzusnyilatkozatot [5], és két amerikai [6, 14] hypertoniakezelési irányelvet, a 2007-es európai irányelvet újraértékelő tanulmányt [15]. Értékeljük a felsorolt dokumentumokban idézett és azt követően megjelent, időskorúak kezelésében releváns legfontosabb közleményeket.

Idősnek tekintettük a 65 év feletti, 66–79 év közötti egyéneket, aggkorúnak pedig a 80 év felettieket. A kis és közepes kockázatú betegeket elkülönítettük a nagy kockázatú egyénektől a Framingham Score besorolása alapján.

Farmakoterápiás küszöbvérnyomás és célérték

Kis és közepes mértékű cardiovascularis rizikójú hypertoniás betegek, 66–79 éves korcsoport

A 2015. évi magyar ajánlás nemzetközi összehasonlítással

A 2015-ben kiadott magyar irányelv [3] kimondja, hogy a cardiovascularis (CV) rizikó besorolásától függetlenül, csak a 160 Hgmm szisztolés értéket meghaladó vérnyomásnál megkezdett gyógyszeres terápia hatékonyságára és a szisztolés vérnyomás 140–150 Hgmm közötti, a diasztolés vérnyomás 90 Hgmm alatti célértékre történő csökkenésére rendelkezünk bizonyítékkal 65 év felett. 66–79 éves életkorban ugyan enyhe hypertonia esetén (szisztolés vérnyomás 140–160 Hgmm) is elkezdhető a <140/90 Hgmm célértékre irányuló terápia. Ehhez feltétel a beteg jó általános állapota és a megfelelő tolerabilitás. A korábban diagnosztizált betegeknél, akik stabil 140 Hgmm alatti szisztolés érték mellett a kezelést jól viselik, nem szükséges a vérnyomáscsökkentő kezelés felülgészítése, magasabb érték beállítása.

Mindez szinte teljesen megegyezik a 2013. évi európai ajánlással [4], két különbséggel. Egyrészt, az európai irányelv nem definiálja pontosan az időskor alsó határát. Másrészt a magyar irányelv tartalmazza még az ACCF/AHA 2011-es konszenzusnyilatkozatában [5] már megfogalmazott további kiegészítést. E szerint ebben az életkorban a 150 Hgmm feletti szisztolés érték is elfogadható, ha a célvérnyomásérték négy megfelelő támadáspontú szerrel sem érhető el, vagy a további vérnyomáscsökkentés jelentős mellékhatásokat okozna, például 65 Hgmm alatti diasztolés értékhez vezetne (ami viszont már az elégséges koszorúér-keringést és a renalis perfúziót veszélyeztetné).

A jelenleg érvényben lévő amerikai irányelv [6] is nagyrészt átfedi az európai és a magyar ajánlásokat. A JNC 8 ugyanúgy a <150/90 Hgmm célérték elérését javasolja, és ennél alacsonyabb vérnyomásértéknél szintén nem javasolja a beállított és jól tolerált terápia megváltoztatását. Viszont egyértelműen kimondja, hogy a célértéket meghaladó, azaz 150/90 Hgmm-t elérő vérnyomásnál már ajánlott a gyógyszeres terápia elkezdése, és ez már 60 éves kortól alkalmazandó, amely tekintetben szigorúbb az európai vagy magyar irányelvekhez képest.

Hogyan változtak az ajánlások 2001 óta, és mi áll a változtatások hátterében?

Magyarországon, a 2001–2009 között kiadott irányelvekben [7–11] nem szerepelt korosztály-specifikus ajánlás a küszöbvérnyomást és célvérnyomást illetően. Így a társbetegségektől és szövődeményektől mentes, mérsékelt CV-kockázatú idősekre is vonatkozott, hogy grade III súlyosságban azonnal, míg grade I–II fokozatnál csak

akkor kellett gyógyszeres terápiát alkalmazni, ha a néhány hónapig, majd később már csak néhány hétig alkalmazott életmód-változtatás antihipertenzív hatása nem volt kielégítő; és a 140/90 Hgmm alatti vérnyomás volt a terápiás cél.

A fentiekkel megegyező javaslatok szerepeltek a 2003-ban [12] és 2007-ben kiadott [13] európai ajánlásokban is. Az Amerikai Egyesült Államokban 2003-ban már utaltak rá [14], hogy nincs evidencia az idősek gyógyszeres terápiájának megkezdésére grade I hypertóniában. Ugyanakkor a JNC 7 úgy vélte, hogy az ez ellen szóló bizonyítékok hiányában a kezelés nem tagadható meg, és érvényben maradt a 140/90 Hgmm kezelési küszöb és ez alatti célértékek javaslata, egészen 2014-ig.

Viszont a 2009-ben megjelent, a 2007-es európai irányelvet kritikusan újragondoló tanulmány [15] szerzői már úgy fogalmaztak, hogy igazából az általánosan (és így alacsony-mérsékelt CV-rizikóban is), grade I fokozatban elkezdett kezelés és a <140/90 Hgmm alatti célvérnyomás jóságára nincs elég evidencia. Egyrészt a korábbi ajánlások alapjául szolgáló vizsgálatokba sok esetben a diasztolés vérnyomás alapján vonták be a betegeket, és így sokaknál a szisztolés nyomás meghaladta a grade I tartományt. Másrészt nem csak alacsony-mérsékelt CV-kockázatú betegek szerepeltek a vizsgálatokban. A kifejezetten időskorúakkal végzett nagy prospektív vizsgálatokban [16–23] 160 Hgmm szisztolés érték feletti betegek szerepeltek. Az intenzívebben kezelt vizsgálati csoportokban elért átlagos szisztolés vérnyomás egyik esetben sem ment 140 Hgmm alá. Sőt az időskori hypertóniában elérendő optimális célvérnyomást kutató japán vizsgálatok [24, 25] sem tudtak kimutatni szignifikáns CV-előnyöket a <140 Hgmm szisztolés célra kezelt javára, a 140–150 Hgmm tartományba kezelttel szemben.

A nagy randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT) közül eddig egyedül a FEVER vizsgálat idősekre fókuszáló alcsoport-analízise [26] utalt arra, hogy a 140 Hgmm alatti szisztolés érték idősek számára is CV- és ösztörtalitásbeli előnyökkel járhat, anélkül, hogy fokozódnának a mellékhatások. A szerzők következtetése, miszerint érdemes alacsony-mérsékelt CV-kockázatú időseknél is 140 Hgmm szisztolésvérnyomás-érték alá csökkenteni a vérnyomást, több okból is kritikusan kezelendő. A vizsgálat nem az optimális célvérnyomás meghatározására lett tervezve és két olyan vizsgálati csoport lett összehasonlítva, amelyekben ugyanúgy voltak 140 Hgmm alatti vérnyomást elérők (55% és 44%).

A fentieket mérlegelve az európai és a Magyar Hypertonia Társaság a 160 Hgmm szisztolés kezelési küszöbértéket és a 140–150 Hgmm célértéktartományt tartották bizonyítottan hasznosnak kis és közepes CV-kockázatú idősek esetében. A jó tolerabilitás mellett, grade I súlyosságban is megfontolandó a vérnyomáscsökkentés <140/90 Hgmm alá. Javasolt, hogy a <140/90 Hgmm-re beállított beteg antihipertenzív terápiáján ne történjen változtatás!

Mindezeket bizonyította az, hogy a JATOS [24] és VALISH [25] vizsgálatokban a 140 Hgmm alatti szisztolés értéket elérő karokban nem tapasztaltak több mellékhatást, nem nőtt meg a vizsgálatmegszakítások aránya sem, és CV-szempontból sem szenvedtek hátrányt a betegek a mérsékeltebben kezeltékhez képest. Egyes időseket bevonó vizsgálatokban [19] a CV-előnyökkel járó intenzívebben kezelt karon sokan értek el 140 Hgmm alatti vérnyomást, szintén a kezelés jó tolerálása mellett. Az amerikai ajánlások tulajdonképpen egyeznek az európai és magyar irányelvekkel, de mivel <150/90 Hgmm a bizonyítékalapú célérték, a már ezt a határt elérő vérnyomásnál javasolják a gyógyszeres kezelés megkezdését. Ezenkívül, mivel az időseket bevonó és az evidenciákat szolgáltató vizsgálatok jelentős része [16, 18, 19, 22, 27] már 60 éves kortól vont be betegeket, a JNC 8 a fenti ajánlást már a 60. életkortól és nem csak 65 év felett tartja alkalmazandónak.

Persze a jelenlegi szakmai álláspont nem zárja ki, hogy időskorú hypertóniások és ezen belül is a kis és közepes cardiovascularis kockázati besorolású idős emberek esetleg nem jutnának további előnyökhöz egy alacsonyabb kezelési határérték és célérték bevezetésével. Ezt állítják egy nemrégiben publikált prospektív obszervációs vizsgálat [28] szerzői is, akik 10 éves követés után azt találták, hogy a 140–150 Hgmm közötti szisztolés értékkel élő, CV-megbetegedéstől mentes, idős kohorszban (≥ 60) szignifikánsan megnövekedett a CV-morbiditás az optimális (<120/80 Hgmm) vérnyomásúakkal szemben. Tehát elképzelhető, hogy az előnyök csak hosszabb távon jelentkeznek, és ezért nem voltak bizonyító erejűek az eddigi, csak néhány évig tartó klinikai vizsgálatok.

Kis és közepes cardiovascularis rizikójú hypertonia a 80 évet elért korcsoportban

A 2015. évi magyar ajánlás nemzetközi összehasonlítással

A legújabb magyar és európai irányelvek korábban ismertetett, idős emberek kezelési küszöbértékére és célvérnyomására vonatkozó javaslatai a 80 évet elért, nagyon idős populációban is érvényesek, néhány eltérés azonban megemlíthető. A 160 Hgmm szisztolés kezelési küszöb-
vérnyomás és 140–150/<90 Hgmm célvérnyomás csak akkor alkalmazható, ha a beteg jó fizikális és szellemi állapotban van, valamint ha nem áll fent klinikailag szignifikáns ortosztatikus vérnyomáscsökkenés. Minden más esetben a kezelőorvos egyéni döntésére van bízva a gyógyszeres terápia elkezdése, a beteg általános állapotának, mellékhatások tolerálhatóságának a figyelembevételével, a kockázat–előny viszony mérlegelésével. További különbség, hogy a 66–79 évesektől eltérően a grade I fokozatú állapotok gyógyszeres kezelése és a <140/90 Hgmm célvérnyomás ebben a korosztályban nem merül fel. Azonban egy 80 éves kora előtt alacsonyabb vérnyo-

másra stabilan beállított betegnél ugyanúgy, továbbra is folytatható a megszokott, jól tolerált terápia.

Az európai és magyar irányelvekkel szemben a JNC 8 nem tesz külön említést a 80 évet betöltöttekről, esetükben ugyanazt a 150/90 Hgmm kezelési határértéket és <150/90 Hgmm célértéket javasolja, mint minden 60 évet betöltött idős hypertóniás esetében, az európai és magyar irányelvekben szereplő megkötések nélkül.

Hogyan változtak az ajánlások 2001 óta, és mi áll a változtatások hátterében?

Időskorúakon belüli, további korcsoport szerinti elkülönítés és ez alapján történő terápiás ajánlások a magyar és európai irányelvek korábbi kiadásaiban nem szerepeltek. Ezért az alacsony-mérsékelt CV-rizikójú idős hypertóniás betegekre is kiterjedő 140/90 Hgmm alatti célérték vonatkozott a 80 évesekre is. Megjegyzendő, hogy a magyar irányelvek 2005-ös és 2008-as, az európai irányelvek 2003-as és 2007-es kiadásaiban már megjelentek az antihipertenzív kezelés felső életkori határára vonatkozó utalások. 80 éves kor felett a vérnyomáscsökkentés hasznossága azért kérdőjeleződött meg, mert egy metaanalízis alapján [29, 30] ugyan van a vérnyomáscsökkentésnek ebben az életkorban is a halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis esemény incidenciáját csökkentő hatása, de az összességében nem változik.

A fordulatot a 2008-ban publikált HYVET vizsgálat eredménye [31] hozta, amely először bizonyította a vérnyomáscsökkentő kezelés élethosszabbító hatását a 80. életévet elért populációban. A vizsgálat jelentőségét az európai és amerikai társaságok már a 2009, valamint 2011-es nyilatkozataikban kiemelték, viszont konkrét ajánlások erre a korcsoportra vonatkozóan először a jelenleg érvényben lévő irányelvekbe kerültek be. A magyar és európai irányelvekben javasolt 160 Hgmm szisztolés kezelési küszöbérték a HYVET vizsgálat egyik bevonási kritériumára vezethető vissza. A 140–150 Hgmm közötti célvérnyomás-tartomány pedig azzal magyarázható, hogy a vizsgálatban a CV-morbiditás és összességében az előnyöket mutató kezelt csoportban az elért átlagos szisztolés vérnyomás 144 Hgmm volt. Mivel pedig a HYVET vizsgálatba csak jó fizikális állapottal, megtartott kognitív funkcióval rendelkező, jelentős orthostatiszt nem mutató, kardiometabolikus rizikótényezőkkel kevésbé érintett betegeket vontak be, az irányelvek javaslati csak jó általános állapot, leginkább kardiometabolikus társbetegségekkel nem terhelt betegek esetén lehetnének alkalmazhatóak. A HYVET medián 1,8 év utánkövetése és az ezt követő egyéves nyílt vizsgálati ág megfigyelésének meghosszabbítása [32] alatt is szignifikánsak maradtak a mortalitás- és morbiditásbeli előnyök. Az eredmény ugyanúgy nyitva hagyta a kérdést: Vajon hosszú távon is fennáll az antihipertenzív kezelés hasznossága? A jövő kutatásai kell, hogy megválaszolják azt a kérdést is, hogy elérhető-e további előny a vérnyomás intenzívebb, akár 140 Hgmm alá csökkentésével.

Nagy cardiovascularis rizikójú időskori hypertonia

A 2015. évi magyar ajánlás nemzetközi összehasonlítással

A magyar és európai irányelvek időskori hypertóniában alkalmazandó, terápiás küszöbérték- és célértékjavaslatai függetlenek a CV-rizikó-besorolástól. Így nagy kockázatú idős emberek esetében is a kis és közepes rizikóbesorolású idősoknál leírtak javasoltak. Kiemelendő, hogy a 65–79 éves korcsoportban, kontraindikációk hiányában, társbetegségek és célszervi szövődmények fennállása esetén pedig különösen indokolt lehet a nem idősokre is vonatkozó, alacsonyabb küszöb- és célértékek alkalmazása. Ez nagy CV-rizikóban, általánosságban 140/90 Hgmm küszöbértéket és ez alatti célvérnyomást jelent. Diabetikus idős betegekben <140/85 Hgmm alatti, jelentős albuminuria (>300 mg/nap, ACR>30 mg/mmol) és diabetes esetén <130/85 Hgmm, proteinuria esetén pedig <130/80 Hgmm célértéket jelent. Az európaiaktól eltérően a magyar ajánlásban, krónikus vesebetegségben (CKD) pedig már 30–300 mg/nap (ACR 3–30 mg/mmol) közötti albuminúriánál is <130/80 Hgmm célérték az elérendő. Az időskorúak vérnyomásának <140/90 Hgmm alá csökkentése még nagy CV-rizikó-besorolás mellett is csak szakértői véleményen alapul, mivel nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálatok, amelyek a grade I hypertonia <140/90 Hgmm alá csökkentésének hasznosságát bizonyították volna. Bár a HYVET tanulmányban a korábbi CV esemény/betegség (12%) nem befolyásolta a 150 Hgmm alatti szisztolés érték által elérhető előnyöket, egyelőre nincs állásfoglalás a nagy CV-rizikójú, 80 év feletti korosztály vérnyomásának 140–150/<90 Hgmm célértékre való csökkentéséről.

Az amerikai JNC 8 szakértői közül sokan nem tartották kellően alátámasztottnak az időskori szisztolés célérték <140-ról <150 Hgmm-re való emelését, különösen társbetegségekkel élő, nagy rizikójú betegek esetében. Így diabetesben, korcsoporttól függetlenül, megmaradt a <140/90 Hgmm célérték amerikai javaslata. Krónikus vesebetegségben pedig, microalbuminuria (ACR>30 mg/g) esetén, életkortól és GFR-től függetlenül szintén <140/90 Hgmm a célvérnyomás. 70 éves kor alatt akkor is ez a cél, ha a GFR nem éri el a 60 ml/min/1,73 m² értéket. A csak 60 ml/min/1,73 m² alatti GFR-értékű, 70 éves vagy a feletti krónikus vesebetegnél egyedileg mérlegelendő a vérnyomás <140/90 Hgmm érték alá csökkentése. Az egyéb társbetegség vagy szövődmény miatt magasabb kockázatú idős betegek a korábbi szekcióban leírt, általános ajánlás (<150/90 Hgmm) szerint kezelendők.

Hogyan változtak az ajánlások 2001 óta, és mi áll a változtatások hátterében?

Magyarországon 2015-ig, Európában pedig a 2009-es irányelvet újraértékelő tanulmány megjelenéséig, korcsoport-specifikus ajánlások hiányában, ugyanaz a kezelési küszöbérték és célérték vonatkozott az idős és nem idős, nagy és nagyon nagy cardiovascularis kockázatú hypertóniásokra (társbetegségek, célszervkárosodások, három vagy több rizikótényező halmozott előfordulása).

A küszöb- és célértékek 2001-től 2009-ig folyamatosan csökkentek, és egyre több beteget kellett a nagy kockázatú csoportba sorolni. A magyar ajánlás 2001-ben még általánosan grade I fokozatban indikálta az életmód-terápia melletti azonnali gyógyszeres beállítást, és a vérnyomás <140/90 Hgmm alá csökkentését. Kivételt képeztek a diabetikus és krónikus vesebetegek, akiknél már ekkor is <130/85 Hgmm volt a cél. Napi 1 gramm feletti proteinuria esetén a <125/75 Hgmm célérték elérése céljából már ekkor is korábbi beavatkozást javasoltak. Az ajánlás a magyar irányelv 2003. évi kiadásával szigorodott. Egyrészt azért, hogy a 130/85 Hgmm küszöb- és <130/80 Hgmm célértékek váltak általánosan javallttá nagy CV-rizikó esetén. Másrészt azért, hogy az ajánlások már a microalbuminuriás és az ATP III kritériumrendszer szerint megállapított metabolikus szindrómás betegek is kiterjedtek. Majd 2005-ben, az IDF-MS kritériumainak adaptálásával, a súlyos alvási apnoe, valamint a kritikus boka-kar index érték alapján szélesedett a szigorúbb vérnyomáskontroll alatt tartandók köre. 2003-ban az európai irányelv csak diabetesben javasolta egyértelműen a <130/80 Hgmm célértéket, majd a 2007. évi kiadással kiterjesztette az ischaemiás szív- és cerebrovasculáris társbetegséggel rendelkezőkre és krónikus vesebetegekre is. Proteinuria esetén pedig <120/80 Hgmm célérték volt a javaslat. Az egyre rigórozusabb európai és magyar kezelési javaslatok az Amerikai Egyesült Államokban, legalábbis irányelvek szintjén, nem jelentkeztek. Ebben az időszakban a JNC csak egy javaslatot adott ki (2003), amely csak diabetesben és krónikus vesebetegségben javallta a gyógyszeres kezelés praehypertensiós állapotban történő elkezdését és a 130/80 Hgmm alatti célértéket. Ezt később, a 2011. évi konszenzusnyilatkozat a szakértői vélemények alapján kiterjesztette az időskori hypertóniához társuló pangásos szívelégtelenség, perifériás érbetegség és ischaemiás szívbetegség (ISZB) eseteire.

A 2009. évi európai irányelv-újraértelmezés azonban fordulatot hozott, mert az előző évek egyre szigorodó javaslatait visszautasította, és kijelentette, hogy amíg nincs kellő bizonyíték, addig a nagy és nagyon nagy kockázatú hypertóniás betegeknek is csak 140/90 Hgmm kezelési küszöb javasolható. Terápiás célnak pedig a 130–140/85–90 Hgmm tartomány alsó felének elérése

javasolható. Egyedül még diabeteshez társuló albuminuria esetén ítélték úgy, hogy hasznos lehet a magas-normális tartományban elkezdődő gyógyszeres vérnyomáscsökkentés, a renalis szövődmények progressziójának lassítása érdekében.

Ischaemiás szívbetegség

Ischaemiás szívbetegséggel társuló hypertóniában a 2009-ben javasolt célértékelést azzal indokolták, hogy bár a koszorúér-szklerózisos betegeket bevonó vizsgálatok intenzívebben kezelt betegeiben elért szisztolés átlagvérnyomás a legtöbb esetben 130 Hgmm alatt volt, azonban ez csak egy vizsgálatban [33] vonta magával egyértelműen a CV-végpontok szignifikáns csökkenését. A többi vizsgálatban [15] vagy nem, vagy csak részleges CV-előnyökkel, viszont több mellékhatással járt az alacsonyabb vérnyomás a 130–140 Hgmm közötti tartományba történő kezeléshez képest. Koszorúérbeteg idősök vonatkozásában pedig az INVEST vizsgálat egyik alvizsgálata [34] is a magasabb célvérnyomás előnyösségét támasztotta alá, ugyanis azt találták, hogy a 70–79 életkor közötti és 80. életévet elért korcsoportokban kevesebb MI, stroke és haláleset fordult elő 135 Hgmm, valamint 140 Hgmm szisztolés vérnyomás mellett, mint 130 Hgmm alatti értékeknél.

Krónikus vesebetegség

Krónikus vesebetegségben kezdetektől fogva javasolták a 130/80 Hgmm alatti célértéket, annak ellenére, hogy ennek CV-protéktív hatására nem voltak meggyőző bizonyítékok, de úgy vélték, szerepe van a vesefunkció megtartásában, különösen már kialakult proteinuriában [13].

A 2013-ban kiadott európai irányelvben megtalálhatóak mindazok az érvek, amelyek az átlagosnál alacsonyabb célvérnyomás hasznossága ellen szólnak. Három RCT-ben [35–37], amelyek szinte kizárólag nem diabeteses krónikus vesebetegeket vontak be, azt találták, hogy a 125–130 Hgmm szisztolés tartományba kezeltékben nem volt kevesebb a végstádiumú vesebetegség incidenciája és az összhálozás, mint a <140 Hgmm szisztolés célértékre kezeltékben. Ugyanezt a három vizsgálatot feldolgozta egy szisztematikus áttekintő tanulmány [38] is, amely ugyanúgy nem talált bizonyítékot a nem diabeteses CKD-betegek vérnyomásának 130/80 Hgmm alá csökkenésének kardio- és renoprotéktív hatására. A napi 300–1000 mg-ban proteint ürítők mégis profitálhatnak az alacsonyabb vérnyomáscélértékből. Ez utóbbit támasztotta alá az MDRD [37] és AASK [36] vizsgálat hosszú távú utánkövetése [39, 40], amelyekben valamennyire megmutatkozott az alacsonyabb vérnyomással elérhető kisebb ESRD és összhálozási ráta a proteinuriás betegek alcsoportjában. A diabeteses nephropathiában folytatott vizsgálatok viszont nem tudták igazolni a <130 Hgmm hasznosságát (a két vizsgálatban 140 és 143 Hgmm lett a kezelt vérnyomásátlag [41, 42]). Két további metaanalízis [38, 43] pedig a CKD-

betegeken folytatott, helyes célvérnyomást kutató vizsgálatokat elemezve ugyancsak arra a következtetésre jutott, hogy a klinikailag fontos CV- és renalis események megelőzésében nem származik előny a szisztolés vérnyomás 130 Hgmm alá való csökkentéséből. A fentiek alapján érthető, hogy miért a <140/90 Hgmm és proteinuriában <130 Hgmm szisztolés célértékek kerültek a jelenlegi európai és magyar javaslatba.

Az amerikai JNC 8 valamennyivel differenciáltabb javaslatokat adott ki a CKD-ben alkalmazandó célértékekről. A krónikus vesebetegeken zajlott klinikai vizsgálatok beválasztási kritériumai alapján döntöttek úgy, hogy a <140/90 Hgmm célértéket csak egy, a korábbinál jobban definiált csoportban ajánlják. A 70 év feletti, GFR alapján grade III stádiumú vesebetegségben a fenti célvérnyomás azért igényel egyedi mérlegelést, mert egyrészt a vizsgálatokba nem vontak be számottevően ilyen korosztályú hypertóniás vesebetegeket. Másrészt problémákat vet fel annak a meghatározása, hogy ebben a korcsoportban tulajdonképpen ki is számít és kezelendő úgy, mint vesebeteg, figyelembe véve, hogy a klinikai használatban elterjedt GFR-t becsülő képletek nem veszik figyelembe a korfüggő renalis funkciócsökkenést és azt, hogy ebben az életkorban az említett képlet (MDRD) nincs validálva.

Diabetes mellitus

Diabeteses hypertóniás betegekben a korábbiakban javasolt alacsonyabb célvérnyomásérték felemeléséhez az vezetett, hogy egyrészt kritikusan újraértékelték a régebbi vizsgálatok által nyújtott, korábban meggyőzőnek ítélt bizonyítékokat. Másrészt figyelembe vették az idő közben szigorúbb, illetve mérsékelt vérnyomáscsökkentés hasznossága témakörében megjelent új publikációkat és metaanalíziseket. Korábban úgy gondolták, hogy megalapozott a <130 Hgmm célérték, mivel már 120 Hgmm felett fokozódik a micro- és macrovascularis károsodás [44]. Az ABCD vizsgálat [45] normotenzív kohorszában elért 130 Hgmm alatti szisztolés vérnyomással is igazolható volt a CV-prevenció és az albuminuria megelőzés/progresszió.

Az ABCD normotenzív vizsgálat értékét csökkentette a nagyon alacsony esetszám, az, hogy a csoportokban nem volt különbség a primer végpontnak választott kreatininclearance-változásban, és csak stroke-incidencia terén tudott felmutatni cardiovascularis nyereséget. Az ADVANCE vizsgálatban [46] cardiovascularis szempontból csak a kiinduláskor 140 Hgmm feletti vérnyomásúak profitáltak a kezelésből. Bár az intenzívebben kezelt csoportban kevesebb micro- és macrovascularis károsodás jelentkezett, de a kezelt átlagvérnyomás itt sem volt 130 Hgmm alatt (135 Hgmm). Az ACCORD vizsgálatban [47] pedig kiderült, hogy a CV-prevenció szempontjából még a stroke-megelőzés tekintetében sincs különbség a 120 Hgmm alá csökkentett vagy a 130–140 Hgmm közötti szisztolés érték elérésével a kezelés hatékonysága között. Az egyéb, diabeteses betegek-

ken folytatott vizsgálatokban elért célérték minden esetben 130 Hgmm feletti (legtöbbször 130–140 Hgmm közötti) szisztolés tartományban volt [15]. Utalhatunk további tanulmányokra is, amelyek megkérdőjelezték a 130 Hgmm alá való vérnyomáscsökkentés hatásosságát [48, 49]. A diasztolés érték tekintetében azonban születettek bizonyítékok [50, 51] a 85 Hgmm alatti vérnyomásérték eredményességére. Így került a jelenlegi magyar és európai irányelvekbe a <140/85 Hgmm célérték. Diabeteses nephropathia vonatkozásában utalunk a korábban említettekre, amelyek alapján érthető a jelenlegi magyar és európai irányelvek <130/85 Hgmm célértékjavaslata proteinúriával járó diabétesszel társult hypertóniában.

A vérnyomáscsökkentő terápia megválasztása az időskori hypertóniabetegség kezelésében

Gyógyszerválasztás szempontjai kis és közepes cardiovascularis rizikójú, illetve izolált szisztolés hypertóniában, időskorban és aggkorban

A 2015. évi magyar ajánlás nemzetközi összehasonlítással

A jelenleg érvényes magyar irányelv szerint az összes, különböző támadáspontú antihipertenzív szer alkalmazható időskorban. Korcsoporttól független javaslat, hogy az első vonalbeli kezelés megválasztásakor a CV-mortalitás és -morbilitás csökkentésére nézve bizonyítékokkal alátámasztott, szervprotektív renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló (RAAS-gátlók), tiazid (TZD) és tiazidszerű diuretikum, valamint dihidropiridin típusú kalciumantagonista (DHP-CCB) hatóanyagok közül ajánlott választani. 60 év felett a béta-blokkolók (BB) és alfa-1-adrenerg receptor-antagonisták (A1) csak az elsőként választandó szerekkel kombinációban, a választást indokoló társbetegség/szövődmény jelenlétekor javasoltak. A többi vérnyomáscsökkentő (direkt renininhibitor, direkt vasodilatator, centrális támadáspontú szerek, mineralokortikoidreceptor-antagonista) csak akkor jön szóba, ha a fenti szerekkel nem lehet elérni a célvérnyomást, illetve, ha alkalmazásukat társbetegségek indokolják.

Kombinációk tekintetében korcsoporttól függetlenül, általánosan kontraindikálttá vált az ACE-gátló-ARB együttadása; alacsony GFR-értékű időseknél pedig a hyperkalaemia veszélye miatt ellenjavallt a TZD-diuretikum és amilorid kombináció. A TZD-diuretikum és BB együttadása ugyan továbbra is hasznos, elsősorban hypertonia és szívelégtelenség együttes előfordulásakor ajánlott.

A diuretikumok között a bizonyítottan preventív hatású chlortalidon és az anyagcsere-semlegesebb indapamid ajánlottak, a BB-k közül a vasodilatator nebivolol vagy az anyagcsere szempontjából kedvezőbb carvedilol, és B1-selektív bisoprolol, illetve a tartós hatású metoprolol

preferált. Izolált szisztolés hypertóniában (ISH) a TZD/TZD-szerű diuretikumok és DHP-CCB gyógyszerek javasoltak. A 80 év feletti korcsoportban – külön javaslat hiányában – ugyanaz alkalmazható, mint a többi idős hypertóniás esetében; a korábban beállított és jól tolerált kezelés pedig folytatható.

Az elsőként alkalmazható és preferált kombinációk tekintetében az amerikai irányelv megegyezik a magyar javaslattal, viszont az európai irányelv az elsődlegesen választandók közé sorolja a BB-t is. A többi hatástani csoport antihipertenzív terápiában elfoglalt helyéről, többedvonalbeli alkalmazásáról azonban az amerikai és európai irányelvek is egyetértenek. Az ISH és az aggkorúak kezelésének tekintetében a magyar és európai irányelv között nincs különbség, míg a JNC 8 nem tér ki külön erre a két alcsoportra.

Hogyan változtak az ajánlások 2001 óta, és mi áll a változtatások hátterében?

TZD-diuretikumokkal, CCB-kel és RAAS-gátlókkal is végeztek olyan klinikai vizsgálatot, amelyek egyaránt az időskori vérnyomáscsökkentés jóságát igazolták. Ezek a gyógyszer-csoportok már kezdetektől fogva (2001) szerepeltek a magyar javaslatokban. Az időskorban megváltozott érszerkezet és a hypertonia volumendependens természete miatt kiemelték a kis dózisú diuretikumok és a direkt érhatású CCB-k kifejezetten előnyös alkalmazhatóságát [8]. A RAAS-gátlókkal kapcsolatban pedig később hívták fel a figyelmet [9], hogy ugyanolyan hatékonyak időskorban is, és albuminuria, balkamra-hypertrophia esetén különösen ajánlottak. A 2001 óta kiadott magyar irányelvek egyikében sem szerepeltek a BB-k az időskorban elsődlegesen ajánlott szerek között. A korral járó fizioológias változások (csökkent pumpafunkció, bradycardiára való hajlam, feltételezetten magasabb béta-adrenerg ingerküszöb) nem kedveznek a BB-hatás kialakulásának, miközben a mellékhatások (csökkenő fizikai teljesítőképesség, ED, dyslipidaemia, csökkenő glükóztolerancia, ortosztatis hipotenzióra való hajlam) különösen kedvezőtlenül érintenek ezt a korcsoportot, főleg ISA nélküli hatóanyagok alkalmazásakor. Már az első kiadást megelőzően jelentek meg a BB-k más hatástani csoportokkal szembeni, időskori CV-rizikó-csökkentésben mutatott hatékonyságának inferioritását igazoló tanulmányok. Az MRC-E vizsgálatban a diuretikumok által elért előnyöket rontotta a BB-kombináció, egy korai metaanalízisben [52] pedig azt találták, hogy a BB-k CV mortalitás-morbilitás és MI-rizikó-csökkentő hatékonysága a placeboétól nem különbözik. Ezzel ellentétben, a diuretikumok a BB-khez képest is, minden klinikailag releváns CV-végpontot kedvezőbben befolyásolnak. Ezeket az első negatív közléseket erősítette meg a LIFE [53] és ASCOT-BPLA [54] vizsgálat, és ezt igazolta az a Cochrane-analízis [55] is, amely megállapította, hogy a BB-k stroke-rizikó-csökkentő hatása a CCB-ktől és RAAS-gátlóktól elmarad. Vannak eredmények arra vo-

natkozóan is, hogy a RAAS-gátlókhoz és CCB-hez képest a BB-k kevésbé hatékonyak a szubklinikus szervkárosodások megelőzésében/regressziójában (például balkamra-hypertrophia – BKH). A megnövekedett IMT, aortastiffness, kisartériák szintjén történő remodeling [15] összefüggésben vannak a CV-morbiditással és -mortalitással, illetve annak független prediktorai (például BKH). A mellékhatások tekintetében viszont kimutattott [53, 54], hogy különösen TZD-vel kombinálva, hatásukra megnőtt az újonnan diagnosztizált diabetes incidenciája.

Tekintettel arra, hogy több bizonyíték megkérdőjelezte a BB-k primer prevenció hatékonyságát és megerősítette kedvezőtlen metabolikus hatásukat, 2005-től a magyar irányelvek mind az idős, mind a nem idős vonatkozásában már csak bizonyos társbetegségek/szövődmények meglétekor javasolták első vonalbeli használatukat (szívelégtelenség, koszorúér-szklerózis, hyperthyreosis, pitvarfibrilláció, phaeocromocytoma, aortaaneurysma, egyéb nem cardiovascularis betegségek). Ezek hiányában vérnyomáscsökkentőként csak kombinációban javasolt alkalmazásuk. Bár a JNC 7 még korosztályos megkötés nélkül, első vonalbeli szerként említette a BB-ket, a 2011-es, idősre vonatkozó konszenzusnyilatkozat már nem sorolja őket a preferált szerek közé. A JNC 8 ezt megerősítette, és kiterjesztette a teljes felnőtt hypertóniás populációra.

Ezzel ellentétben, az európai irányelvek 2003 óta, korcsoportos megkötés nélkül, az első vonalban indikálják a BB-ket. Legfőbb indoklasként említik azt a nagy metaanalízist [56], amely kimutatta, hogy a „nagy” antihipertenzív gyógyszer-csoportok (RAAS-gátlók, BB, CCB, TZD) stroke, szívelégtelenség és koszorúér-szklerózis preventív hatása elsősorban magából a tenziócsökkentésből ered, és hogy az antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatékonysága között számottevő különbség nincs. Másik fő érvként hozzák fel azokat a metaanalízisekből származó eredményeket [55, 56], amelyek szerint a koszorúér-történések és a szívelégtelenség megelőzésében a BB-k hatékonysága nem marad el a többi gyógyszer-csoporttól, sőt rövid távon kifejezetten hatékonyabbak a szekunder prevencióban [56]. A CCB-ktől ugyan elmarad CV-mortalitást és -morbiditást csökkentő hatásuk, de a diuretikumokéval és a RAAS-gátlókéval megegyezik [55]. Más, hosszú távú, utánkövetéses vizsgálatok is [57, 58] rácafolni látszanak a BB-k CV-prevencióban való inferioritását mutató RCT-k eredményeire. Idős vonatkozásában egyrészt vannak olyan placebokontrollos vizsgálatok, amelyekben BB-alapú [18] vagy diuretikum- és/vagy BB-kezeléssel [17] szignifikánsan csökkent a stroke és CV-események rizikója. Másrészt a STOP-2 [59] vizsgálatban a diuretikum és BB kombináció, a CCB vagy ACE-gátló alapú terápia CV primer preventív hatása között nem mutatkozott különbség. Az időskori BB-alkalmazás mellett szól az is, hogy úgy találták, a „nagy” hatástani csoportok,

köztük BB-k, CV-rizikó-csökkentő hatékonyságát nem befolyásolja az életkor [60].

A BB-k stroke-rizikó-csökkentésre vonatkozó inferioritását az európai társaság nem találta elég meggyőzőnek, és azt nyilatkozta, hogy amíg nincsenek szisztematikusan átvizsgálva az ilyen irányban adatokat közlő vizsgálatok, addig nem lehet kizárni, hogy a BB-kezeléskor a kisebb hatékonyság a kisebb mértékű vérnyomáscsökkentésnek az eredménye [15].

A BB-k kedvezőtlen metabolikus mellékhatásait az európai irányelvek is elismerték. A 2007. évi kiadás figyelemzettetett is arra, hogy metabolikus szindrómában vagy az MS fő komponenseinek előfordulásakor kerülni kell, különösen diuretikummal kombinált alkalmazásukat. A jelenlegi kiadásban már a diabetesincidenciát növelő hatásukat is megkérdőjelezzik. A jelenlegi európai irányelvek a mellékhatások kivédésére és a CV-preventív hatás fokozására mint lehetséges megoldást javasolják a vasodilatator hatású nebivololt és carvedilolt, amelyek a metoprololhoz és atenololhoz képest várhatóan előnyösebben befolyásolják a szövődmények kialakulását (aortastiffness). Esetleg a centrális pulzusnyomás erősebb csökkentésén keresztül csökkentik a stroke-rizikót és nem befolyásolják az inzulinérzékenységet. Mindazonáltal elismerik, hogy ezekkel az újabb BB-kkel kifejezetten hypertóniaindikációban vizsgálatokat nem végeztek, amire egyébként az amerikai irányelv fel is hívja a figyelmet, és pontosan ezért sorolja a JNC 8 az új BB-ket is a másodvonalbeli antihipertenzívumok közé.

Az alfa-1-adrenergreceptor-antagonisták (A1) egyik társaság irányelveiben sem szerepelnek az elsődlegesen választandó szerek között, mivel nem történtek olyan klinikai vizsgálatok, amelyek CV-rizikó-csökkentő hatásukat evidenciaként igazolták volna. Az első ilyen vizsgálat az ALLHAT vizsgálat [61] lett volna, amelynek doxazosin-csoportját viszont idő előtt leállították, mivel a chlortalidonhoz képest kevésbé csökkent az össz- és CV-morbiditás, a szívelégtelenség és stroke relatív rizikója. Időskori alkalmazásukkal kapcsolatban a 2003. évi magyar irányelv külön elővigyázatosságra intett az idős életkorban fokozottan veszélyes ortosztatikus hypotonia miatt. 2005-ben a hazai ajánlás kiemelte, hogy kontraindikált balkamra-diszfunkcióban és használata csak a kísérő betegségként megjelenő benignus prostata-hypertrophiában (BPH) ajánlott. Az A1 antihipertenzív kombinációkban való helyét viszont megerősítette az ASCOT vizsgálat, amelyben eredményesen alkalmazták a doxazosint, ACE-gátló + CCB vagy BB + diuretikum mellett, ezért a jelenlegi irányelvek is vagy csak többszörös kombinációban, vagy társbetegség (BPH) meglétekor javasolják alkalmazásukat.

A többi vérnyomáscsökkentőre vonatkozóan az idős vonatkozásában csak a 2005. évi magyar irányelvben szerepelt ajánlás, mégpedig az, hogy a centrális támadáspontú szerek (imidazolinreceptor-agonisták, alfa-2-agonisták) csak körültekintéssel adandók 75 éves kor felett, az általánosan romló kognitív funkció és a szedatív mel-

lékhatás miatt. Az európai és amerikai irányelvekben ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban korcsoport-specifikus részletek nem jelentek meg, viszont jelenleg minden társaság egyetért abban, hogy bizonyítékok hiányában ezek a szerek csak rezisztens esetek kezelésénél jöhetnek szóba.

Az időskorú izolált szisztolés hypertoniás betegeket vizsgáló négy nagy tanulmány [19, 21–23] eredményeinek publikálása után mind a 2002-ben megjelent magyar, mind a 2003. évi kiadású európai irányelvbe a TZD-diuretikumok és DHP-CCB-k kerültek be elsődlegesen választandó szerekként. Ez a javaslat van azóta is változatlanul érvényben. A 2007. évi európai irányelv megemlíti, hogy a LIFE vizsgálat ISH alcsoport-analízise [62] és a SCOPE ISH alcsoportjában kapott eredmények kedvező stroke-preventív tulajdonságot igazoltak [63] az ARB-kre vonatkozóan. Ez arra enged következtetni, hogy az angiotenzinreceptor-blokkoló is racionális választás lehet időskori ISH-ban. Az ARB-k időskori ISH-ban való jó tolerabilitását pedig később a VALISH vizsgálat [25] is igazolta.

A nagyon idős antihipertenzív kezelésével elérhető előnyöket eddig egyetlen vizsgálat, a HYVET vizsgálat bizonyította, amelyben indapamidalapú, perindoprilrel kiegészített terápiát alkalmaztak. Így megfelelő választásnak látszik ebben a korcsoportban maga a fenti kombináció vagy tágabb értelemben a TZD-diuretikum + ACE-gátló kombináció. (Bár ez így egyik irányelvben sem szerepel.) Ebben a korcsoportban egyéb, placebo-kontrollos vagy más összehasonlító vizsgálat nem történt. Viszont az időskori hypertonia indikációban zajlott vizsgálatok közül több is vont be 80 év felettieket [17, 19, 21, 59]. A szakértői vélemények szerint az időskorban érvényes ajánlások kiterjeszthetők a 80. évüket elérőkre is, ezért nem szerepel rájuk vonatkozóan külön terápiás ajánlás sem a magyar, sem az európai vagy amerikai irányelvekben.

Monoterápia vagy kombináció kérdése különböző cardiovascularis rizikójú időskorú hypertoniás betegekben 2001–2015 között

Az időskori vérnyomáscsökkentésben fontos szempont a megváltozott gyógyszer-metabolizmus és a csökkent fiziológias adaptációs készség, a mellékhatások kivédése, a beteg-együttműködés optimalizálása és természetesen a vérnyomás mihamarabbi beállítása. Ezekre a szempontokra minden 2003 óta kiadott magyar irányelv felhívta a figyelmet, és ezért volt ajánlott már 2009-ben a kezelés megkezdése kis adagú, lehetőleg fix kombinációval. Ez 2015-ben úgy módosult, hogy a kis és közepes CV-rizikójú időskori hypertoniában elérendő <150/90 Hgmm célvérnyomás eléréséhez grade I súlyosságban elfogadható a monoterápiával való kezelés, grade II fokozattól viszont korosztálytól függetlenül szükséges az azonnali kis dózisú kombinációval való kezdés. Egy adott táma-

dáspontú szer legfeljebb közepes adagját javasolt alkalmazni, nem kielégítő hatékonyság esetén dózisémelés helyett pedig a kis/közepes adagú gyógyszer-kombináció választása célszerű.

Nagy cardiovascularis kockázattal járó állapotban a CV-kockázat csökkentése érdekében mielőbb elérendő az alacsonyabb vérnyomás. A korábbi években javasolt, az átlagosnál alacsonyabb célérték miatt már a kezdetektől [7, 12] alapvető fontosságúnak ítélték a kombinált antihipertenzív kezelést, a lehetőleg azonnal kombinációval való terápiaindítást. Ez a javaslat van jelenleg is érvényben, korcsoportos megkötés nélkül.

Az európai ajánlás kis és közepes kockázat esetén abban engedékenyebb, hogy grade II súlyosságú esetekben elfogadhatónak tartja a kezelés kis dózisú, monoterápiával való kezdését. Az amerikai irányelv minden korosztályban elfogadhatónak tartja a kezelés akár monoterápiával, akár azonnali kombinációval való kezdését, bár a 2011-ben kiadott nyilatkozatban időskorban újonnan diagnosztizált grade II hypertoniában a rögtön kis dózisú gyógyszer-kombináció adását javasolták, akár már alacsony-mérsékelt CV-rizikóban.

Nagy cardiovascularis rizikójú időskori hypertonia – a gyógyszerválasztás szempontjai kiemelt társbetegségekben

Ischaemiás szívbetegség

Az ischaemiás szívbetegségben előnyös gyógyszer-hatástani csoportok köre már lényegében a 2001. évi magyar kezelési irányelv megjelenésére tisztázódott és így azóta keveset változott. A krónikus ISZB-ben eleinte javasolt ACE-gátlók, CCB-k közül a DHP típusúak vagy verapamil és BB-k csoportja 2003-ban kiegészült a diuretikumokkal, 2005-ben pedig az ACE-gátlók alternatívájaként az ARB gyógyszerekkel. A friss szívinfarktus után ajánlott ACE-gátlók, BB-k vagy BB-intolerancia esetén a nem DHP típusú CCB-k köréhez ugyancsak 2005-ben ajánlották az ARB-ket. Ekkor az MI után kialakult szisztolés balkamra-elégtelenség esetén az aldosteronantagonista diuretikumok is a javasoltak közé kerültek.

Krónikus ISZB-ben, a vérnyomáscsökkentésen keresztül kifejtett hatásukon túl, a különböző antihipertenzívumoknak nincs addicionális CV-rizikó-csökkentő vagy szervprotektív hatásuk. Mivel CV-preventív hatékonyságuk egymástól nem különbözik [56], hatékonyságuk pedig életkori függést nem mutat [60], korcsoporttól függetlenül nem volt és most sincs közöttük választhatósági rangsor. A jelenlegi magyar és európai irányelvek úgy fogalmaznak, hogy bármely antihipertenzívum alkalmazható, érte ez alatt az evidence based, nagy hatástani csoportokat (CCB, RAAS-gátló, BB, TZD-diuretikum). A vérnyomás és anginás tünetek együttes kezelése szempontjából a legkedvezőbbek a CCB-k és BB-k. MI után viszont első vonalban adandó a BB, rövid távon kétszeres coronariapreventív hatékonysága miatt [56]. Evidencia-

alapú a RAAS-gátlók kombinált adása konkomittáló diabetes, a bal kamra szisztolés diszfunkciója vagy pangásos szívelégtelenség esetén, vagy ha anterior infarktusról volt szó.

A jelenlegi amerikai ajánlás külön nem tér ki az ISZB esetén választandó gyógyszerekre, viszont az idősek terápiáját tárgyaló 2011. évi konszenzusnyilatkozat pontos gyógyszerválasztási útmutatást tartalmaz, ami a jelenlegi magyar és európai ajánlásokkal megegyezik.

Krónikus vesebetegség

Az elmúlt másfél évtizedben sokat változtak a krónikus vesebeteg hypertóniások gyógyszerelésére vonatkozó ajánlások Magyarországon. Amikor adatok jelentek meg a RAAS-gátlók vérnyomáscsökkentés melletti addicionális renoprotektív hatására, a 2001-es magyar irányelvben még javallt direkt vasodilatátorok kiszorultak a javaslatból. Az A1-antagonisták a preferált kombinációk utáni többedik vonalba kerültek, és a bizonyítottan CV-preventív „nagy hatástani csoportok” között is választási rangsor alakult ki.

Az európai és amerikai irányelvek 2003-ban már első vonalban indikálták a RAAS-gátlókat CKD-ben, mindenféle megkötés nélkül. Magyarországon 2005-ben csak konkomittáns diabetes és proteinuria esetén voltak javasolhatóak. A RAAS-gátlók melletti kombinációban mindhárom említett irányelv CCB-t, BB-t vagy diuretikumot ajánlott. Majd a 2011-es amerikai konszenzusnyilatkozat már csak proteinuria meglétében tartott ki a RAAS-gátlók elsődlegességénél időskorban, hivatkozva arra, hogy 300 mg/nap alatti albuminuria esetén addicionális renoprotektív hatásukra nincsenek adatok. A preferált kombinációkkal kapcsolatban megjegyzendő, hogy még az európai irányelvek 2007-es, a magyar irányelvek 2009-es kiadásai is „jó ötletnek” tartották az ACE-gátlók ARB-vel való kombinációját, mert úgy tűnt, a kiterjedt RAAS-blokáddal csökkenteni lehet a proteinuriát és a következményes végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. Ezt a feltételezést később megcáfolta az ONTARGET [64] és a VA NEPHRON-D [65] vizsgálat, amelyben kettős RAAS-gátlással nem csökkent a CV-morbiditás és -mortalitás, viszont a renalis mellékhatások gyakorisága nőtt (akut veseelégtelenség).

A jelenlegi európai kezelési irányelv, nem a cardiovascularis végpontok csökkentésében mutatott nagyobb hatékonyságuk, hanem a vesefunkció romlását lassító hatásuk miatt, továbbra is első vonalban javasolja a RAAS-gátlókat, életkortól/diabetestől/proteinuriától vagy annak mértékétől függetlenül. Kombinációban a TZD és TZD-szerű diuretikumok, BB-k, CCB-k csoportjait ajánlja, de kiemeli, hogy az ACE-gátlók és ARB-k együttadása kontraindikált.

A magyar és amerikai ajánlások ezzel nagyrészt megegyeznek, viszont a közös vonás, hogy a BB-k nem szerepelnek a preferált kombinációk között. Különbség, hogy a JNC 8 75 év felett egyformán első vonalban ajánlja a RAAS-gátlókat, CCB-ket és TZD-diuretikumokat,

mert úgy találta, ebben az életkorban már nincs egyértelmű bizonyíték az ACE-gátló/ARB preferenciájára.

Magyarországon a továbbiakban még felhívják a figyelmet arra, hogy az időskorban fokozottabban jelentkező mellékhatások, gyakoribb társbetegségek és a polypharmacia miatt a gyógyszer-interakciós rizikó egyedi, személyre szabott, általános javaslatától eltérő vérnyomáscsökkentő terápiát tesz, vagy tehet szükségessé.

Diabetes mellitus

Mivel a diabetes fokozza a renalis szövődmények kialakulásának kockázatát és felgyorsítja a nephropathia progresszióját, érthető, hogy a krónikus vesebetegséggel társult hypertóniához hasonlóan, itt is a RAAS-gátlók addicionális nefroprotektív hatásának igazolása befolyásolta leginkább az irányelvek gyógyszerválasztási javaslatait. A magyar kezelési irányelvekben 2005-től első vonalbelivé váltak a RAAS-gátlók, amelyeket elsősorban a vérnyomáscsökkentő hatásukat potenciózó TZD/TZD-szerű diuretikummal, közülük is az anyagcsere-mellékhatások szempontjából legkedvezőbb indapamiddal javasoltak kombinálni. Harmadik szerként pedig DHP típusú CCB-ket vagy a proteinuria csökkentésében kifejezetten kedvező verapamilt ajánlották. A 2005-ig egyformán javallt egyéb vérnyomáscsökkentőkből az A1-antagonisták és imidazolin-1 receptorantagonisták negyedvonalbeli szerekké váltak, mert kedvező anyagcserehatásuknak köszönhetően ugyan logikus választást képeznének, de CV-prevencióban való alkalmazásuk nem evidencia. A BB-k pedig, szintén már említett okokból, csak speciális indikáció esetén váltak javasoltá.

Az európai szakmai irányelvek a RAAS-gátlókat már 2003 óta, vérnyomástól függetlenül, első vonalban indikálták, viszont csak diabetesszel párosuló, legalább mikromennyiségű albuminúriás meglétékor (>30 mg/nap). 2009-től, mivel a szakértők bizonyítottan találták a RAAS-gátlók protektív hatását, mind új nephropathia kialakulásában, mind annak progressziójában megszünt az albuminuriához kötött feltétel, azonban 2007-ben csak 130/85 Hgmm-től, 2009-től csak 140/90 Hgmm-t elérő vérnyomásban tartották indokoltnak alkalmazásukat. A választandó kombinációk tekintetében a 2003. évi európai irányelv nem foglalt állást, és bármilyen egyéb hatástani csoportot megfelelőnek tartott. A 2007-es kiadás viszont kiemelte, hogy nem javasolt BB + TZD-diuretikum kombinációval kezdeni az összeadódó kedvezőtlen metabolikus mellékhatások miatt. (Rontják az inzulinrezisztenciát és növelik az antidiabetikumok dózisát.) A 2009-es irányelv-újraértékelés viszont hivatkozott arra, hogy a RAAS-gátlókon kívül, a többi antihipertenzívum CV-rizikó-csökkentő és nefroprotektív hatása csak magából a vérnyomáscsökkentésből ered. A konszenzus bizottság által bizonyítottan CV-preventív hatásúnak ítélt gyógyszer-csoportokat (BB, CCB, D) egyformán alkalmasnak tartották a RAAS-gátlóval való kombinációs kezelésre. Csak az ACE-gátló + ARB kombináció lett kontraindikált, a vesebetegeknél már említett okokból.

A fenti javaslat szerepel a jelenleg érvényes európai irányelvben is, kiegészítve azzal, hogy bizonyítékok hiányában az ACE-gátló/ARB direkt renininhibitorral való együttes használata sem ajánlott.

Ellentétben az európai ajánlással, a 2015-ös magyar irányelv nem szerepelteti a BB-ket a preferált kombinációk között (csak azt indokoló legtöbbször kardiális társbetegségben), továbbá kiemeli az indapamid hasznosságát a tiazidszerű diuretikumok közül. A legújabb amerikai irányelv sem említi a BB-ket az elsődlegesen alkalmazandó kombinációk között és az általános gyógyszerválasztási javaslatot tartja követendőnek. Vagyis a JNC 8 szerint krónikus vesebetegséggel nem együtt járó diabeteses hypertóniában nem feltétlenül szükséges RAAS-gátlóval kezdeni a kezelést. Az ACE-gátló, ARB, TZD/TZD-szerű diuretikum vagy CCB egyformán adhatóak elsőként, majd a célérték elérése érdekében elsődlegesen ezek kombinációja javasolt.

Következtetések

Áttekintésünk igyekezett összegezni a jelenleg érvényes terápiás irányelvek időskori vagy időskorra is vonatkozó javaslatai mögött álló legfontosabb bizonyítékokat, valamint egy helyen összegyűjteni azokat az ajánlásokat, amelyek alkalmazásával mind alacsony, mind nagy cardiovascularis kockázatú időskorú hypertóniás betegek korszerű kezelése biztosított. Természetesen az időskori hypertóniával együtt járhatnak a kiemelt három társbetegségén kívül egyéb, cardiovascularis rizikót is akár fokozó állapotok. Az egyéb komorbiditásokra vonatkozó antihipertenzív gyógyszerválasztási javaslatokat nem részleteztük, de hivatkoztunk az érvényes irányelvek vonatkozó részeire.

Az időskori antihipertenzív terápiáról szerzett ismeretanyagunk korántsem teljes. Mindaddig, amíg olyan kérdések megválaszolatlanok, mint hogy származik-e cardiovascularis vagy renalis előny a vérnyomás 140/90 Hgmm alá csökkentéséből, vagy mi az optimális célvérnyomás időskorban 80 év felett, különböző időskorú rizikócsoportokban, addig az időskori hypertóniakezelés továbbra is aktív kutatási terület marad. A folyamatosan zajló kutatások, publikálásra kerülő új információk várhatóan az irányelvekben is időről időre olyan jelentős változásokat idéznek majd elő, amelyeket szükséges lesz figyelemmel kísérni.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. A.: A közlemény alapváltozatát írta önállóan, és összeállította az irodalomjegyzéket. K. I.: Lektorálta, kiegészítette és módosította a kéziratot, szakmai konzultációt biztosított a végleges változat elkészüléséhez. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta.

Érdekltségek: A szerzőknek a közleménnyel kapcsolatos érdekltségük nincs. K. I. a Magyar Hypertonia Társaság elnöke, a Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelveinek főszerkesztője és írója, számos gyógyszergyár szakmai tanácsadó testületének vezetője, tagja.

Irodalom

- [1] Glynn, R. J., Field, T. S., Rosner, B., et al.: Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet*, 1995, 345(8953), 825–829.
- [2] Mulrow, C. D., Cornell, J. A., Herrera, C. R., et al.: Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA*, 1994, 272(24), 1932–1938.
- [3] Kiss, I., (ed.): Treatment of hypertension disease. [A hypertóniabetegség ellátása.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2015, 19(Suppl. 1), 1–38. [Hungarian]
- [4] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, 31(7), 1281–1357.
- [5] Aronow, W. S., Fleg, J. L., Pepine, C. J., et al.: ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA). *JACC*, 2011, 57(20), 2037–2114.
- [6] James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., et al.: Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014, 311(5), 507–520.
- [7] Kiss, I., Farsang, Cs. (eds.): Guideline for treatment of hypertension. [A hypertóniabetegség ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2001, 5(Suppl. 1), 1–44. [Hungarian]
- [8] Kiss, I. (ed.): Guideline for treatment of hypertension. [A hypertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2004, 8(Suppl. 2), 13–52. [Hungarian]
- [9] Kiss, I. (ed.): Guideline for treatment of hypertension. [A hypertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2005, 9(Suppl. 5), 157–164. [Hungarian]
- [10] Kiss, I. (ed.): Guideline for treatment of hypertension in adult and pediatric population. [A hypertóniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2008, 12(Suppl. 2), 85–156. [Hungarian]
- [11] Kiss, I. (ed.): Guideline for treatment of hypertension in adult and pediatric population. [A hypertóniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2009, 13(Suppl. 2), 81–168. [Hungarian]
- [12] 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2003, 21(6), 1011–1053.
- [13] Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., et al.: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2007, 28(12), 1462–1536.
- [14] Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003, 289(19), 2560–2571.
- [15] Mancia, G., Laurent, S., Agabiti-Rosei, E., et al.: Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European

- Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 2009, 27(11), 2121–2158.
- [16] Amery, A., Birkenhäger, W., Brisco, P., et al.: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*, 1985, 1(8442), 1349–1354.
 - [17] Dahlöf, B., Lindholm, L. H., Hansson, L., et al.: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991, 338(8778), 1281–1285.
 - [18] Coope, J., Warrender, T. S.: Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br. Med. J.*, 1986, 293(6555), 1145–1151.
 - [19] SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991, 265(24), 3255–3264.
 - [20] MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 1992, 304(6824), 405–412.
 - [21] Lithell, H., Hansson, L., Skoog, I., et al.: The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.*, 2003, 21(5), 875–886.
 - [22] Staessen, J. A., Fagard, R., Thijs, L., et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997, 350(9080), 757–764.
 - [23] Liu, L., Wang, J. G., Gong, L., et al., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group: Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.*, 1998, 16(12 Pt 1), 1823–1829.
 - [24] JATOS Study Group: Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension Res.*, 2008, 31(12), 2115–2127.
 - [25] Ogihara, T., Saruta, T., Rakugi, H., et al.: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension*, 2010, 56(2), 196–202.
 - [26] Zhang, Y., Zhang, X., Liu, L., et al.: Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur. Heart J.*, 2011, 32(12), 1500–1508.
 - [27] Gong, L., Zhang, W., Zhu, Y., et al.: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J. Hypertens.*, 1996, 14(10), 1237–1245.
 - [28] Mobei, R., Mobei, A., Ghanbarian, A., et al.: Is systolic blood pressure below 150 mm Hg an appropriate goal for primary prevention of cardiovascular events among elderly population? *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2014, 8(7), 491–497.
 - [29] Gueyffier, F., Bulpitt, C., Boissel, J. P., et al.: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 1999, 353(9155), 793–796.
 - [30] Bulpitt, C. J., Beckett, N. S., Cooke, J., et al.: Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J. Hypertens.*, 2003, 21(12), 2409–2417.
 - [31] Beckett, N. S., Peters, R., Fletcher, A. E., et al., for the HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(18), 1887–1898.
 - [32] Beckett, N., Peters, R., Tuomilehto, J., et al.: Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from the active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*, 2011, 344, d7541.
 - [33] The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362(9386), 782–788.
 - [34] Denardo, S. J., Gong, Y., Nichols, W. W., et al.: Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am. J. Med.*, 2010, 123(8), 719–726.
 - [35] Ruggenenti, P., Perna, A., Loriga, G., et al.: Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 365(9463), 939–946.
 - [36] Wright, J. T. Jr., Bakris, G., Greene, T., et al.: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, 2002, 288(19), 2421–2431.
 - [37] Klahr, S., Levey, A. S., Beck, G. J., et al., for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330(13), 877–884.
 - [38] Upadhyay, A., Earley, A., Haynes, S. M., et al.: Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann. Intern. Med.*, 2011, 154(8), 541–548.
 - [39] Sarnak, M. J., Greene, T., Wang, X., et al.: The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142(5), 342–351.
 - [40] Appel, L. J., Wright, J. T. Jr., Greene, T., et al., for the AASK Collaborative Research Group: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(10), 918–929.
 - [41] Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(12), 851–860.
 - [42] Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(12), 861–869.
 - [43] Arguedas, J. A., Perez, M. I., Wright, J. M.: Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, (3), CD004349.
 - [44] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321(7258), 412–419.
 - [45] Schrier, R. W., Estacio, R. O., Esler, A., et al.: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.*, 2002, 61(3), 1086–1097.
 - [46] Patel, A., ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9590), 829–840.
 - [47] The ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362(17), 1575–1585.
 - [48] Cooper-DeHoff, R. M., Gong, Y., Handberg, E. M., et al.: Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*, 2010, 304(1), 61–68.
 - [49] Cederholm, J., Gudbjörnsdóttir, S., Eliasson, B., et al.: Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J. Hypertens.*, 2012, 30(10), 2020–2030.
 - [50] Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., et al., for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results

- of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351(9118), 1755–1762.
- [51] *UK Prospective Diabetes Study Group*: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.*, 1998, 317(7160), 703–713.
- [52] *Messerli, F. H., Grossman, E., Goldbourt, U.*: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*, 1998, 279, 1903–1907.
- [53] *Dahlöf, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E., et al.*: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 995–1003.
- [54] *Dahlöf, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., et al.*: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366(9489), 895–906.
- [55] *Wiyongse, C. S., Bradley, H. A., Volmink, J., et al.*: Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 11, CD002003.
- [56] *Law, M. R., Morris, J. K., Wald, N. J.*: Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338, b1665.
- [57] *Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al.*: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(15), 1565–1576.
- [58] *Blackburn, D. F., Lamb, D. A., Eurich, D. T., et al.*: Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J. Hypertens.*, 2007, 25(7), 1499–1505.
- [59] *Hansson, L., Lindholm, L. H., Ekblom, T., et al.*: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999, 354(9192), 1751–1756.
- [60] *Turnbull, F., Neal, B., Ninomiya, T., et al.*: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.*, 2008, 336(7653), 1121–1123.
- [61] *ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group*: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288(23), 2981–2997.
- [62] *Kjeldsen, S. E., Dahlöf, B., Devereux, R. B., et al.*: Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*, 2002, 288(12), 1491–1498.
- [63] *Papademetriou, V., Farsang, C., Elmfeldt, D., et al.*: Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44(6), 1175–1180.
- [64] *ONTARGET Investigators*: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(15), 1547–1559.
- [65] *Fried, L. F., Emanuele, N., Zhang, J. H., et al., for the VA NEPHRON-D Investigators*: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(20), 1892–1903.

(Bödör Anikó dr. pharm.
Budapest, Halmi u. 20–22., 1115
e-mail: anikobodor@yahoo.com)

MEGHÍVÓ

A Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére, amelyet a II. Belgyógyászat-Nephrologiai Osztály rendez.

Időpont: 2016. február 25. (csütörtök) 14,30 óra

A rendezvény helyszíne: Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.
„A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Üléselnök: Prof. Dr. Berényi Marianne

Előadások

Dr. Polner Kálmán: A vese morfológiájától a holisztikus szemléletű gyógyításig – Korányi Sándor-díjas emlékelőadás	20 perc
Dr. Haris Ágnes: Infekciók előfordulása és jelentősége ANCA asszociált vasculitisben	15 perc
Dr. Dolgos Szilveszter: A cardiorenalis syndroma klinikuma és kezelése	15 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!